

DE 19720339

3/3,AB,LS/1

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI

(c) 2004 Thomson Derwent. All rts. reserv.

012194232

WPI Acc No: 1999-000338/ 199901

XRAM Acc No: C99-000151

Treatment or prevention of undesired skin pigmentation - using substituted phenyl-alanine(s), derivatives of these or animal or plant extracts containing these

Patent Assignee: BEIERSDORF AG (BEIE )

Inventor: SCHEPKY A

Number of Countries: 002 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 19720339	A1	19981119	DE 1020339	A	19970515	199901 B
JP 11035417	A	19990209	JP 98140438	A	19980508	199916

Priority Applications (No Type Date): DE 1020339 A 19970515

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 19720339	A1	11		A61K-007/48	
JP 11035417	A	13		A61K-007/00	

Abstract (Basic): DE 19720339 A

Use of one or more substituted phenylalanines, derivatives of these or animal or plant extracts which contain these compounds, as active agents for treatment and prophylactic treatment of undesired pigmentation of skin, is new.

USE - The above active agents may be used for cosmetic or dermatological treatment of skin to lighten skin or to inhibit browning of the skin. Administration is topical, optionally in combination with other active agents.

Dwg.0/0



⑬ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 197 20 339 A 1**

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>  
**A 61 K 7/48**  
A 61 K 7/44

⑳ Aktenzeichen: 197 20 339.6  
㉑ Anmeldetag: 15. 6. 97  
㉒ Offenlegungstag: 19. 11. 98

**DE 197 20 339 A 1**

㉓ **Anmelder:**  
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

㉔ **Erfinder:**  
Schepky, Andreas, Dr., 22587 Hamburg, DE

㉕ **Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht  
zu ziehende Druckschriften:**

FR 27 02 959 A1  
EP 07 28 469 A2  
WO 95 00 115 A1

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

㉖ **Wirkstoffe und Zubereitungen für die Hautaufhellung und zur Verhinderung der Hautbräunung**

㉗ **Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der substituierten Phenylalanine und deren Derivaten sowie pflanzlichen und tierischen Extrakten, die diese Verbindungen enthalten, als Wirkstoffe zur prophylaktischen Behandlung und zur Behandlung von unerwünschter Pigmentierung der Haut.**

**DE 197 20 339 A 1**

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere die Verwendung an sich bekannter Stoffe zur kosmetischen und dermatologischen topischen Hautaufhellung oder zur Verhinderung der Hautbräunung, insbesondere der durch UV-Strahlung hervorgerufenen Hautbräunung.

In einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung kosmetische und dermatologische topische Zubereitungen zur Prophylaxe und Behandlung kosmetischer oder dermatologischer Hautveränderungen wie z. B. der unerwünschten Pigmentierung, beispielsweise lokale Hyper- und Fehlpigmentierungen (beispielsweise Altersflecken, Leberflecken, Sommersprossen), aber auch zur kosmetischen Aufhellung größerer, dem individuellen Hauttyp an sich durchaus angemessen pigmentierter Hautflächen.

Für die Pigmentierung der Haut verantwortlich sind z. B. die Melanozyten, welche in der untersten Schicht der Epidermis, dem Stratum basale, neben den Basalzellen als – je nach Hauttyp entweder vereinzelt oder aber mehr oder weniger gehäuft auftretende pigmentbildende Zellen vorzufinden sind. Melanozyten enthalten als charakteristische Zellorganellen Melanosomen, die bei Anregung durch UV-Strahlung verstärkt Melanin bilden. Dieses wird in die Hornzellen (Keratinocyten) transportiert und ruft eine mehr oder weniger ausgeprägte bräunliche oder braune Hautfarbe hervor.

Melanin wird als Endstufe eines oxidativen Prozesses gebildet, in welchem Tyrosin unter Mitwirkung des Enzymes Tyrosinase über 3,4-Dihydroxyphenyl-2-Amino-propionsäure (Dopa), Dopa-Chinon, Leucodopachrom, Dopachrom, 5,6-Dihydroxyindol und Indol-5,6-chinon schließlich in Melanin umgewandelt wird.

Probleme mit Hyperpigmentierung der Haut haben vielfältige Ursachen bzw. sind Begleiterscheinungen vieler biologischer Vorgänge, z. B. UV-Strahlung (z. B. Sommersprossen, Ephelides), genetische Disposition, Fehlpigmentierung der Haut bei der Wundheilung bzw. -vernarbung oder der Hautalterung (z. B. Lentigines seniles).

Es sind Wirkstoffe und Zubereitungen bekannt, welche der Hautpigmentierung entgegenwirken. Im praktischen Gebrauch sind im wesentlichen Präparate auf der Grundlage von Hydrochinon, welche aber einesteiils erst nach mehrwöchiger Anwendung ihre Wirkung zeigen, deren sehr lange Anwendung andererseits aus toxikologischen Gründen nicht immer unbedenklich ist. Auch die Inhibierung der Tyrosinase mit Substanzen wie Kojisäure, Ascorbinsäure und Azelainsäure sowie deren Derivaten ist zwar geläufig, hat aber kosmetische und dermatologische Nachteile.

Diesen Übelständen abzuhelpen, war Aufgabe der vorliegenden Erfindung.

Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der substituierten Phenylalanine und deren Derivaten sowie pflanzlichen und tierischen Extrakten, die diese Verbindungen enthalten, als Wirkstoffe zur prophylaktischen Behandlung und zur Behandlung von unerwünschter Pigmentierung der Haut.

Unter Pigmentierung (bzw. pigmentiert) werden alle Verfärbungen der (bzw. verfärbte) Haut verstanden.

Zu der Prävention oder auch Prophylaxe und Behandlung unerwünschter Pigmentierung der Haut, zählen beispielsweise die Aufhellung dunkler Haut, aber auch die Aufhellung oder Entfernung von Hyperpigmentierungen, insbesondere lokalen Hyperpigmentierungen, und Fehlpigmentierungen, die beispielsweise auch unter dem Begriff "skin-whitening (effekt)" bekannt sind und auch die vorbeugende Anwendung zu diesen Zwecken.

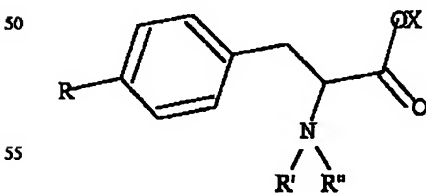
Weiterhin zählt zu der Prävention oder Prophylaxe und Behandlung unerwünschter Pigmentierung der Haut die Verhinderung und Behandlung der Hautbräunung, insbesondere der durch UV-Strahlung hervorgerufenen Hautbräunung.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der substituierten Phenylalanine und deren Derivaten sowie pflanzlichen und tierischen Extrakten, die diese Verbindungen enthalten, als Wirkstoffe zur prophylaktischen Behandlung und zur Behandlung von unerwünschter Pigmentierung der Haut.

Enthalten die Zubereitungen mehrere der erfindungsgemäßen Wirkstoffe, werden zwei, drei oder vier Wirkstoffe bevorzugt.

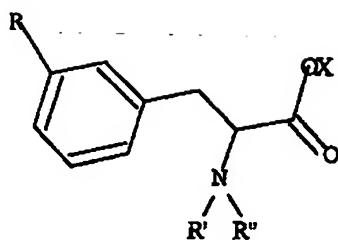
Bevorzugt werden in der 3-Stellung oder insbesondere in der 4-Stellung des Phenylrings substituierte  $\beta$ -Phenylalanine und deren Derivate.

Besonders bevorzugt werden die substituierten Phenylalanine der folgenden Formeln:



(1a)

oder



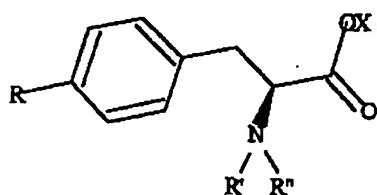
(1b)

worin

R ein Sulfatrest bzw. Schwefelsäurerest  $-O-SO_3H$ , ein Phosphatrest bzw. Phosphorsäurerest  $-O-PO_3H_2$  oder ein Sulfonsäurerest  $-SO_3H$  ist, wobei diese Reste auch in der Form ihrer Salze vorliegen können, und worin R' und R'', unabhängig voneinander, Wasserstoff,  $C_1-C_{21}$ -Alkyl, insbesondere  $C_1-C_3$ -Alkyl bedeuten, und worin X Wasserstoff, ein Metallkation oder  $C_1-C_{22}$ -Alkyl, bevorzugt  $C_1-C_{12}$ -Alkyl, insbesondere aber  $C_1-C_4$ -Alkyl bedeuten.

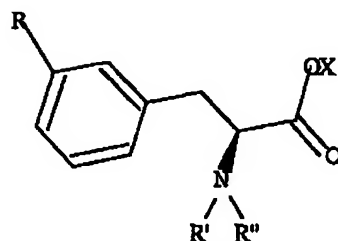
Die Verbindungen können als Racemat oder in optisch aktiver Form eingesetzt werden, wobei die L-Isomeren bevorzugt sind.

Die bevorzugten L-Isomeren sind durch die folgenden Strukturen



(2a)

oder



(2b)

gekennzeichnet, worin die Reste R, R', R'' und X die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben.

Geeignete Derivate sind beispielsweise die an den Aminogruppen monoalkylierten oder dialkylierten erfindungsgemäßen Verbindungen.

Jeweils können die Alkylreste geradkettig oder verzweigt sein.

Geeignete Derivate der erfindungsgemäßen Verbindungen sind insbesondere die Salze und Säureadditionssalze. Auch Ester von Carbonsäuregruppen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Alkoholen sind bevorzugt.

Bevorzugte Salze der Carbonsäuregruppe und der Reste R sind wasserlösliche Salze, z. B. Natrium-, Kalium- und Ammoniumsalze. Dies gilt auch für die Säureadditionssalze. Geeignete Säureadditionssalze werden z. B. mit anorganischen und organischen Säuren erhalten. Bevorzugt werden die Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Acetate, Caprylate, Zitate, Lactate, Malate oder Tartrate.

Geeignete Ester sind z. B. solche, die mit kurzkettigen oder mittelkettigen Alkoholen gebildet werden, vorzugsweise mit mono-Alkoholen. Sie können geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugt werden Methanol, Ethanol, n-Propanol und iso-Propanol.

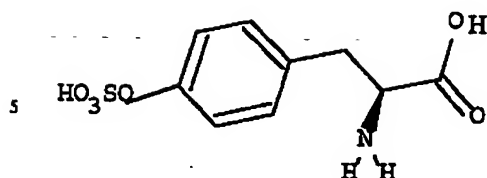
Auch die Ester mit langkettigen Alkoholen sind besonders bevorzugte Derivate. Sie zeichnen sich z. B. auch durch eine gute Penetration aus.

Bevorzugt werden Verbindungen mit einem Schwefelsäurerest bzw. Sulfatrest. Sie können auch als Tyrosin-O-Sulfat-ester angesehen werden, wobei meta-Tyrosin oder bevorzugt para-Tyrosin vorliegen kann, entsprechend der 3- oder 4-Stellung der OH-Gruppe oder des Schwefelsäurerestes des Tyrosins.

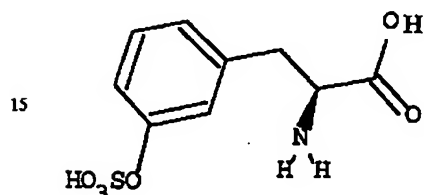
3-[4-Hydroxyphenylsulfat-ester]-2-Aminopropionsäure und 3-[3-Hydroxyphenylsulfat-ester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfat-ester), und deren Derivate haben sich als besonders hervorragende Wirkstoffe gegen unerwünschte Pigmentierung, insbesondere lokale Hyperpigmentierung sowie gegen die durch UV-Strahlung hervorgerufene Hautbräunung, und zwar sowohl präventiv als auch im Sinne einer Behandlung, erwiesen.

Insbesondere bevorzugt sind L-3-[4-Hydroxyphenylsulfat-ester]-2-Aminopropionsäure oder L-3-[3-Hydroxyphenylsulfat-ester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfat-ester), gegebenenfalls auch deren erfindungsgemäße Derivate.

Es ergeben sich für die erfindungsgemäß bevorzugten Substanzen die Strukturen:



10 oder



20 Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe sind bekannt, im Handel erhältlich, oder können nach bekannten Verfahren erhalten werden. Es können auch Naturstoffe oder Konzentrate oder Extrakte von Naturstoffen, die diese Wirkstoffe enthalten, verwendet werden.

Der Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff in den Zubereitungen kann z. B. 0,01–10 Gew.-%, bevorzugt 0,1–5 Gew.-%, insbesondere 0,2–2,0 Gew.-% betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

25 Es hat sich überraschenderweise herausgestellt, daß der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff die der Erfindung zugrundeliegenden Aufgaben erfüllt. Bei Anwendung des erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffes bzw. kosmetischer oder topischer dermatologischer Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff ist eine wirksame Prophylaxe gegen unerwünschte Pigmentierung, also beispielsweise die Verhinderung unerwünschter Pigmentierung durch Einwirkung von UV-Strahlung möglich. Es ist aber auch erfindungsgemäß äußerst vorteilhaft, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff bzw. kosmetische oder dermatologische topische Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff zur kosmetischen oder dermatologischen Behandlung unerwünschter Hautpigmentierung, also beispielsweise Lentigines seniles, zu verwenden.

Die Prophylaxe bzw. die kosmetische oder dermatologische Behandlung mit dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff bzw. mit den kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff erfolgt in der üblichen Weise, und zwar dergestalt, daß der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff bzw. die kosmetischen oder topischen dermatologischen Zubereitungen mit einem wirksamen Gehalt an erfindungsgemäß verwendetem Wirkstoff auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen wird.

Vorteilhaft kann der erfindungsgemäß verwendete Wirkstoff eingearbeitet werden in übliche kosmetische und dermatologische Zubereitungen, welche in verschiedenen Formen vorliegen können. So können sie z. B. eine Lösung, eine Emulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), oder eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W) oder Öl-in-Wasser-in-Öl (O/W/O), eine Hydrodispersion oder Lipodispersion, ein Gel, einen festen Stift oder auch ein Aerosol darstellen.

Erfindungsgemäße Emulsionen im Sinne der vorliegenden Erfindung, z. B. in Form einer Creme, einer Lotion, einer kosmetischen Milch sind vorteilhaft und enthalten z. B. Fette, Öle, Wachse und/oder andere Fettkörper, sowie Wasser und einen oder mehrere Emulgatoren, wie sie üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet werden.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff in wäßrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut, Kopfhaut und der Haare einzufügen.

Es ist dem Fachmanne natürlich bekannt, daß anspruchsvolle kosmetische Zusammensetzungen zumeist nicht ohne die üblichen Hilfs- und Zusatzstoffe denkbar sind. Darunter zählen beispielsweise Konsistenzgeber, Füllstoffe, Parfum, Farbstoffe, Emulgatoren, zusätzliche Wirkstoffe wie Vitamine oder Proteine, Lichtschutzmittel, Stabilisatoren, Insektenrepellentien, Alkohol, Wasser, Salze, antimikrobiell, proteolytisch oder keratolytisch wirksame Substanzen usw.

50 Mutatis mutandis gelten entsprechende Anforderungen an die Formulierung medizinischer Zubereitungen.

Medizinische topische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten in der Regel ein oder mehrere Wirkstoffe in wirksamer Konzentration. Der Einfachheit halber wird zur sauberen Unterscheidung zwischen kosmetischer und medizinischer Anwendung und entsprechenden Produkten auf die gesetzlichen Bestimmungen der Bundesrepublik Deutschland verwiesen (z. B. Kosmetikverordnung, Lebensmittel- und Arzneimittelgesetz).

Es ist dabei ebenfalls von Vorteil, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff als Zusatzstoff zu Zubereitungen zu geben, die bereits andere Wirkstoffe für andere Zwecke enthalten.

Entsprechend können kosmetische oder topische dermatologische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung, je nach ihrem Aufbau, beispielsweise verwendet werden als Hautschutzcreme, Reinigungsmilch, Sonnenschutzlotion, Nährcreme, Tages- oder Nachtcreme usw. Es ist gegebenenfalls möglich und vorteilhaft, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Grundlage für pharmazeutische Formulierungen zu verwenden.

Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Zubereitungen kann beispielsweise 4 bis 9, insbesondere aber 4,5 bis 7 betragen.

Günstig sind gegebenenfalls auch solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorzugsweise enthalten diese neben dem erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff zusätzlich mindestens eine UVA-Filtersubstanz und/oder mindestens eine UVB-Filtersubstanz und/oder mindestens ein anorganisches Pigment.

Es ist aber auch vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindungen, solche kosmetischen und dermatologischen Zube-

reitungen zu erstellen, deren hauptsächlicher Zweck nicht der Schutz vor Sonnenlicht ist, die aber dennoch einen Gehalt an UV-Schutzsubstanzen enthalten. So werden beispielsweise in Tagescrèmes gewöhnlich UV-A- bzw. UV-B-Filtersubstanzen eingearbeitet.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Als öllösliche Substanzen sind z. B. zu nennen:

- 3-Benzylidencampher und dessen Derivate, z. B. 3-(4-Methylbenzyliden)campher,
- 4-Aminobenzoëssäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoëssäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoëssäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon; Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäure(2-ethylhexyl)ester;
- 2,4,6-Thiamilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy)-1,3,5-triazin.

Als wasserlösliche Substanzen sind vorteilhaft:

- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure und deren Salze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salze,
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze.

Die Liste der genannten UVB-Filter, die erfindungsgemäß Verwendung finden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Kombination eines erfindungsgemäßen UVA-Filters mit einem UVB-Filter bzw. eine erfindungsgemäße kosmetische oder dermatologische Zubereitung, welche auch einen UVB-Filter enthält.

Es kann auch von Vorteil sein, in erfindungsgemäßen Zubereitungen UVA-Filter einzusetzen, die üblicherweise in kosmetischen und/oder dermatologischen Zubereitungen enthalten sind. Bei solchen Filtersubstanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die gleichen Mengen an UVA-Filtersubstanzen verwendet werden, welche für UVB-Filtersubstanzen genannt wurden.

Kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Eisens, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Aluminiums, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei denen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Wirk-, Hilfs- und/oder Zusatzstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Antioxidationsmittel, Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfums, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, aufweichende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Es ist ebenfalls vorteilhaft, den Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung übliche Antioxidantien zuzufügen. Erfindungsgemäß können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B.  $\alpha$ -Carotin,  $\beta$ -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Gystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-,  $\gamma$ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocystein-sulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis pmol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B.  $\alpha$ -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin),  $\alpha$ -Hydroxysäuren (z. B. Zitronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B.  $\gamma$ -Linolensäure, Linolensäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, -2-Aminopropionsäurediessigsäure, Flavonoide, Polyphenole, Catechine, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin-E-acetat), sowie Koniferylbenzoat des Benzoëharzes, Rutin-

säure und deren Derivate, Ferulasäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaksäure, Nordihydroguajarsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO<sub>4</sub>) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die Menge der Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

- 10 Sofern Vitamin B und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung im Sinne der vorliegenden Erfindung eine Lösung oder Emulsion oder Dispersion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wäßrige Lösungen
- 15 – Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- 20 – Alkohole, Diöle oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

- 25 Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipiddispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Iso-
- 30 propylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isocetylsteat, Isononylsteat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylsteat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyleoleat, Oleyleurcat, Erucyleoleat, Erucyleurcat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

- 35 Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12–18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.
- 40 Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

- 45 Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C<sub>12-15</sub>-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinensäure-triglycerid, Dicaprylylether.

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkybenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkybenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C<sub>12-15</sub>-Alkybenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

- 50 Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

- 55 Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

- 60 Erfindungsgemäß verwendete Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Feste Stifte enthalten z. B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester. Bevorzugt werden Lippenpflegestifte sowie Stiftformulierungen zur Körperdesodorierung.

- 65 Übliche Grundstoffe, welche für die Verwendung als kosmetische Stifte im Sinne der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind flüssige Öle (z. B. Paraffinöle, Ricinusöl, Isopropylmyristat), halbfeste Bestandteile (z. B. Vaseline, Lanolin), feste Bestandteile (z. B. Bienenwachs, Ceresin und Mikrokristalline Wachse bzw. Ozokerit) sowie hochschmelzende

Wachse (z. B. Carnaubawachs, Candelillawachs).

Als Treibmittel für aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Natürlich weiß der Fachmann, daß es an sich nichttoxische Treibgase gibt, die grundsätzlich für die Verwirklichung der vorliegenden Erfindung in Form von Aerosolpräparaten geeignet wären, auf die aber dennoch wegen bedenklicher Wirkung auf die Umwelt oder sonstiger Begleitumstände verzichtet werden sollte, insbesondere Fluorkohlenwasserstoffe und Fluorchlorkohlenwasserstoffe (FCKW).

Kosmetische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung können auch als Gele vorliegen, die neben einem wirksamen Gehalt am erfindungsgemäßen Wirkstoff und dafür üblicherweise verwendeten Lösungsmitteln, bevorzugt Wasser, noch organische Verdickungsmittel, z. B. Gummiarabikum, Xanthangummi, Natriumalginat, Cellulose-Derivate, vorzugsweise Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder anorganische Verdickungsmittel, z. B. Aluminiumsilikate wie beispielsweise Bentonite, oder ein Gemisch aus Polyethylenglykol und Polyethylenglykolstearat oder -distearat, enthalten. Das Verdickungsmittel ist in dem Gel z. B. in einer Menge zwischen 0,1 und 30 Gew.-%, bevorzugt zwischen 0,5 und 15 Gew.-%, enthalten.

Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen.



## Beispiel 1

## W/O Creme

5		Gew.-%
	Paraffinöl (DAB 9)	10,00
	Petrolatum	4,00
	Wollwachsalkohol	1,00
10	PEG-7-hydriertes Rizinusöl	3,00
	Aluminiumstearat	0,40
	L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfatester)	0,50
	Glycerin	2,00
15	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
	Wasser ad	100,00

## Beispiel 2

## W/O Lotion

20		Gew.-%
	Paraffinöl (DAB 9)	20,00
	Petrolatum	4,00
25	Glucosesequiisostearat	2,00
	Aluminiumstearat	0,40
	L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfatester)	0,50
30	$\alpha$ -Tocopherylacetat	1,00
	Glycerin	5,00
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
	Wasser ad	100,00

## Beispiel 3

## O/W Lotion

35		Gew.-%
40	Paraffinöl (DAB 9)	8,00
	Isopropylpalmitat	3,00
	Petrolatum	4,00
	Cetylstearylalkohol	2,00
45	PEG 40 Rizinusöl	0,50
	Natriumcetylstearylsulfat	0,50
	Natrium Carbomer	0,40
	L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfatester)	0,50
50	Glycerin	3,00
	$\alpha$ -Tocopherol	0,20
	Octylmethoxycinnamat	5,00
	Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
	Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
55	Wasser ad	100,00

## Beispiel 4

## O/W Creme

60		Gew.-%
	Paraffinöl (DAB 9)	7,00
	Avocadoöl	4,00
65	Glycerylmonostearat	2,00
	L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfatester)	0,50
	Titandioxid	1,00

	Gew.-%	
Natriumlactat	3,00	
Glycerin	3,00	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	5
Wasser ad	100,00	

## Beispiel 5

## Liposomenhaltiges Gel 10

	Gew.-%	
Lecithin	6,00	
Schibutter	3,00	
L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfatester)	0,50	15
$\alpha$ -Tocopherol	0,20	
Biotin	0,08	
Natriumcitrat	0,50	
Glycin	0,20	20
Harnstoff	0,20	
Natrium PCA	0,50	
Hydrolisiertes Kollagen	2,00	
Xanthan Gummi	1,40	
Sorbitol	3,00	25
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Wasser ad	100,00	

## Beispiel 6

## Sonnenschutzemulsion 30

	Gew.-%	
Cyclomethicon	2,00	35
Cetyldimethicon Copolyol	0,20	
PEG 22-Dodecyl Copolymer	3,00	
Paraffinöl (DAB 9)	2,00	
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,80	
Octylmethoxycinnamat	5,80	40
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	4,00	
L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Sulfatester)	0,50	
$\alpha$ -Tocopherylacetat	0,50	
ZnSO <sub>4</sub>	0,70	45
Na <sub>4</sub> EDTA	0,30	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Wasser ad	100,00	

## Beispiel 7

## Sonnenschutzemulsion 50

	Gew.-%	
Cyclomethicon	2,00	55
Cetylstearylalkohol + PEG 40-hydriertes Rizinusöl + Natrium Cetylstearylsulfat	2,50	
Glyceryllanolat	1,00	
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10	60
Laurylmethicon Copolyol	2,00	
Octylstearat	3,00	
Rizinusöl	4,00	
Glycerin	3,00	
Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30	65
Hydroxypropylmethylcellulose	0,30	
Octylmethoxycinnamat	5,00	

	Gew.-%
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	0,50
L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure	0,50
(Tyrosin-O-Sulfatester)	
5 $\alpha$ -Tocopherylacetat	1,00
Na <sub>3</sub> HEDTA	1,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
Wasser ad	100,00

10

## Beispiel 8

## Sonnenschutzemulsion

	Gew.-%
15 Cyclomethicon	2,00
Cetylstearylalkohol + PEG 40-hydriertes Rizinusöl + Natrium Cetylstearylsulfat	2,50
20 Glyceryllanolat	1,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	0,10
Laurylmethicon Copolyol	2,00
Octylstearat	3,00
Rizinusöl	4,00
Glycerin	3,00
25 Acrylamid/Natriumacrylat Copolymer	0,30
Hydroxypropylmethylcellulose	0,30
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	0,75
30 L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure	0,50
(Tyrosin-O-Sulfatester)	
Na <sub>3</sub> HEDTA	1,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
Wasser ad	100,00

35

## Beispiel 9

## Sprayformulierung

	Gew.-%
40 $\alpha$ -Tocopherol	0,10
L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure	0,50
(Tyrosin-O-Sulfatester)	
45 Ethanol	28,20
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
Propan/Butan 25/75 ad	100,00

50

## Beispiel 10

## W/O Creme

	Gew.-%
55 Paraffinöl (DAB 9)	10,00
Petrolatum	4,00
Wollwachsalkohol	1,00
PEG-7-hydriertes Rizinusöl	3,00
Aluminiumstearat	0,40
60 L-3-[4-Sulfonsäurephenyl]-2-Aminopropionsäure (Phenylalanin-p-sulfonsäure)	0,50
Glycerin	2,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.
Wasser ad	100,00

65

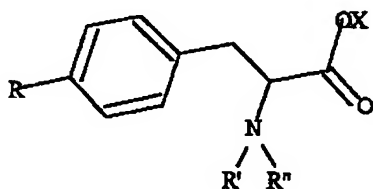
## Beispiel 11

## W/O Lotion

	Gew.-%	
Paraffinöl (DAB 9)	20,00	5
Petrolatum	4,00	
Glucosesequiisostearat	2,00	
Aluminiumstearat	0,40	
L-3-[4-Hydroxyphenylphosphatester]-2-Aminopropionsäure (Tyrosin-O-Phosphatester)	0,50	10
$\alpha$ -Tocopherylacetat	1,00	
Glycerin	5,00	
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q. s.	
Wasser ad	100,00	15

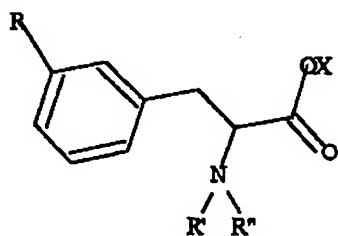
## Patentansprüche

1. Verwendung von einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der substituierten Phenylalanine und deren Derivaten sowie pflanzlichen und tierischen Extrakten, die diese Verbindungen enthalten, als Wirkstoffe zur prophylaktischen Behandlung und zur Behandlung von unerwünschter Pigmentierung der Haut. 20
2. Verwendung von kosmetischen oder dermatologischen topischen Zubereitungen mit einem Gehalt an einer Verbindung oder mehreren Verbindungen aus der Gruppe der substituierten Phenylalanine und deren Derivaten sowie pflanzlichen und tierischen Extrakten, die diese Verbindungen enthalten, als Wirkstoffe zur prophylaktischen Behandlung und zur Behandlung von unerwünschter Pigmentierung der Haut. 25
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß substituierte Phenylalanine der folgenden Formeln:



(1a)

oder



(1b)

worin

R ein Sulfatrest bzw. Schwefelsäurerest -O-SO<sub>3</sub>H, ein Phosphatrest bzw. Phosphorsäurerest -O-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> oder ein Sulfonsäurerest -SO<sub>3</sub>H ist, wobei diese Reste auch in der Form ihrer Salze vorliegen können, und worin R' und R'', unabhängig voneinander, Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>21</sub>-Alkyl, insbesondere C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkyl bedeuten, und worin X Wasserstoff, ein Metallkation oder C<sub>1</sub>-C-Alkyl, bevorzugt C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, insbesondere aber C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl bedeuten, verwendet werden. 55

4. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die L-Isomeren der Wirkstoffe verwendet werden.

5. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß L-3-[4-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure oder L-3-[3-Hydroxyphenylsulfatester]-2-Aminopropionsäure verwendet wird, gegebenenfalls auch deren Derivate. 60

6. Verwendung gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gehalt an Wirkstoff in den Zubereitungen 0,01-10 Gew.-%, bevorzugt 0,1-5 Gew.-%, insbesondere 0,2-2,0 Gew.-% beträgt.

65

- Leerseite -